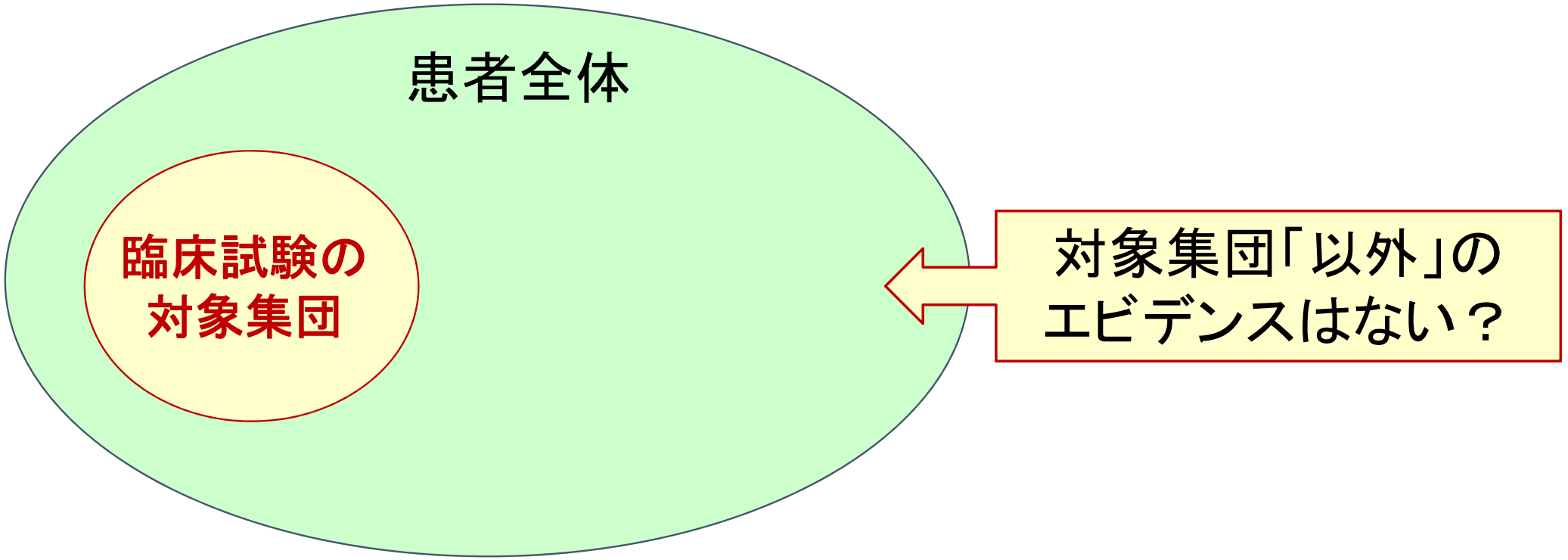
# 臨床試験における
# 一般化可能性を考える
## ～ Pragmatic trialsなど～

JCOG運営事務局/スタディコーディネート部門
水谷 友紀

営利目的でのご利用はご遠慮ください

営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 対象集団に対するエビデンスしか得られない？

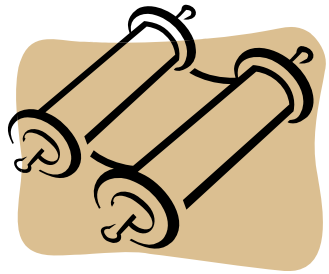





営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 本日のトピックス



1. 対象集団を設定する際の考え方

2. 日常診療に近いsettingで研究を実施する
   （pragmatic trials）

3. 患者選択規準は緩めずに試験結果の一般化を探る



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 1. 対象集団を設定する際の考え方



営利目的でのご利用はご遠慮ください

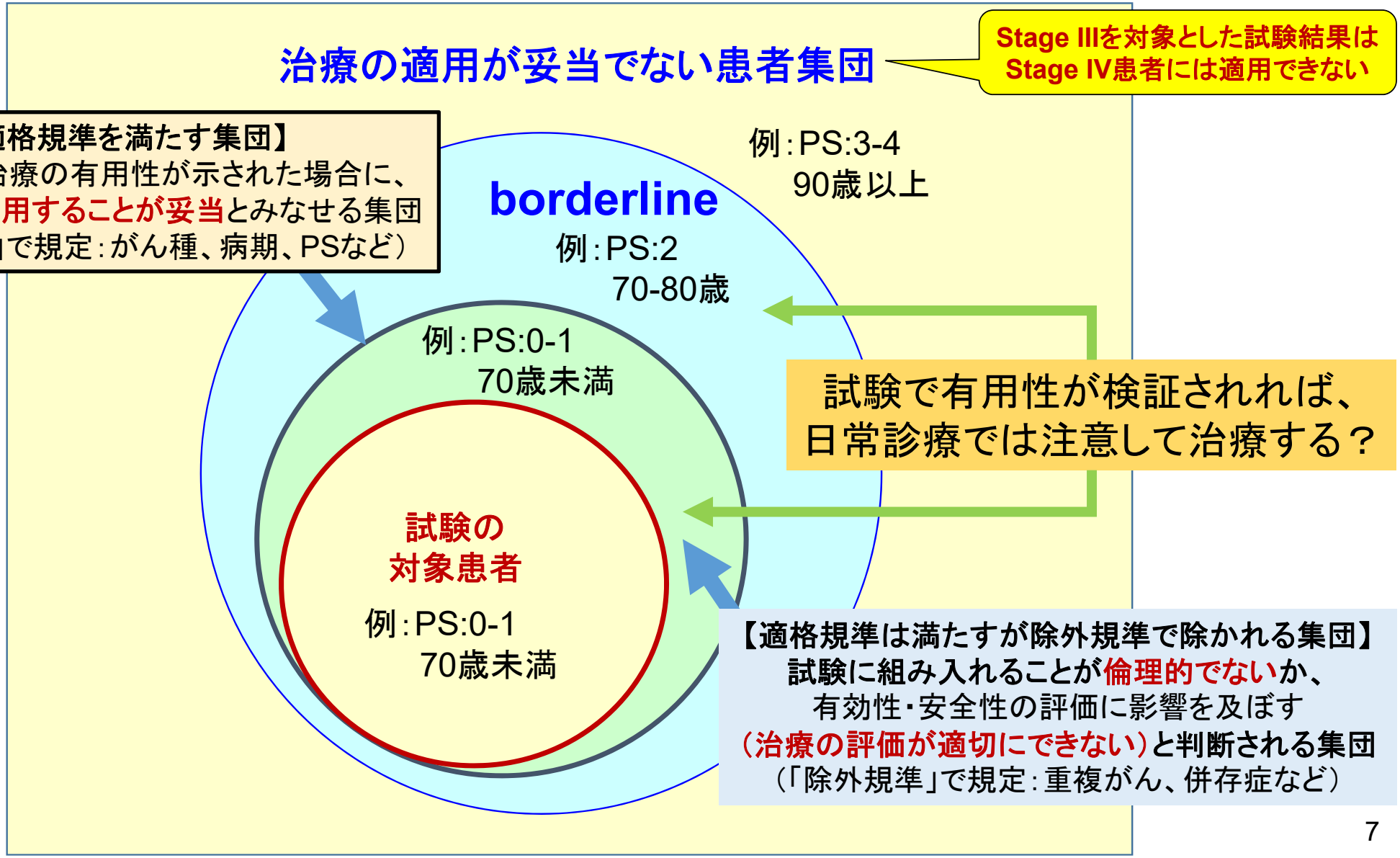
# 患者選択規準

- **適格規準（組み入れ規準）- 一般化可能性を決める**
  - 試験の結果、治療法の有効性が示された場合に、
    その患者集団にその治療を適用することが妥当かどうか
    - 妥当とみなせる条件を規定
      - 腫瘍側：がん種、組織型、Stage（腫瘍の拡がり）、病変の測定可能性
      - 患者側：年令、PS、前治療の規定、既往症、併存症、臓器機能
- **除外規準 - 弱者への配慮と、感度（真に差がある場合に正しく差を検出する）の確保**
  - その試験において、
    組み入れるのが倫理的かどうか/有効性と安全性の評価（比較）が妥当かどうか
    - 試験に組み入れることが倫理的でないか、有効性・安全性の評価に影響を及ぼす（治療の評価が適切にできない）と判断される患者を除外するための条件
      - 妊婦・授乳中、コントロール不良な糖尿病/高血圧、高度の肺疾患（肺線維症）、肝疾患（慢性肝炎）、
        不安定な状態の心疾患（心筋梗塞・狭心症）、血栓症、特定の薬剤服用中、重複がん
      - 試験で有用性が検証されれば、日常診療では注意して治療する
      - しかし、試験に組み入れるとエンドポイントの正しい評価ができない



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

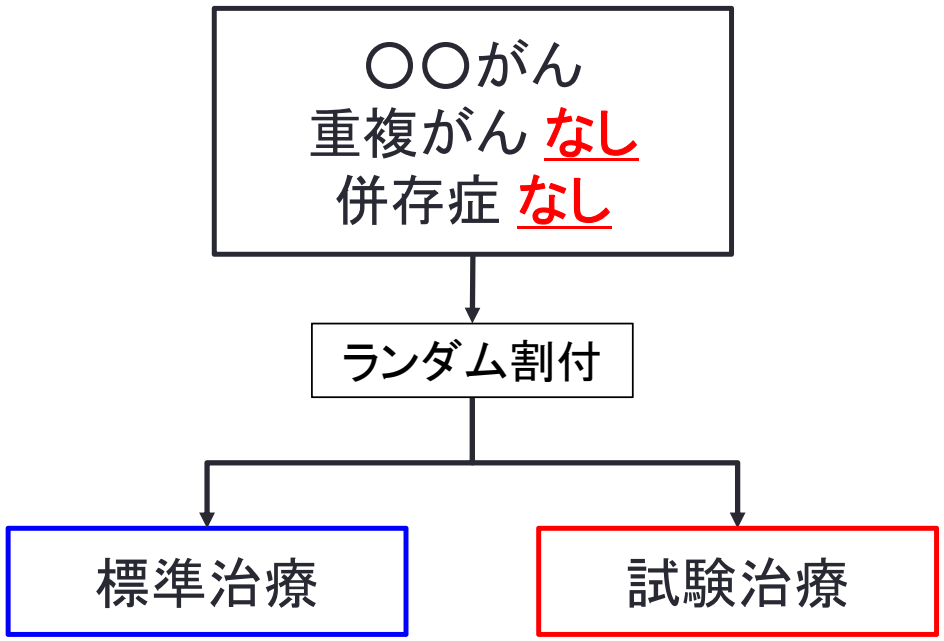


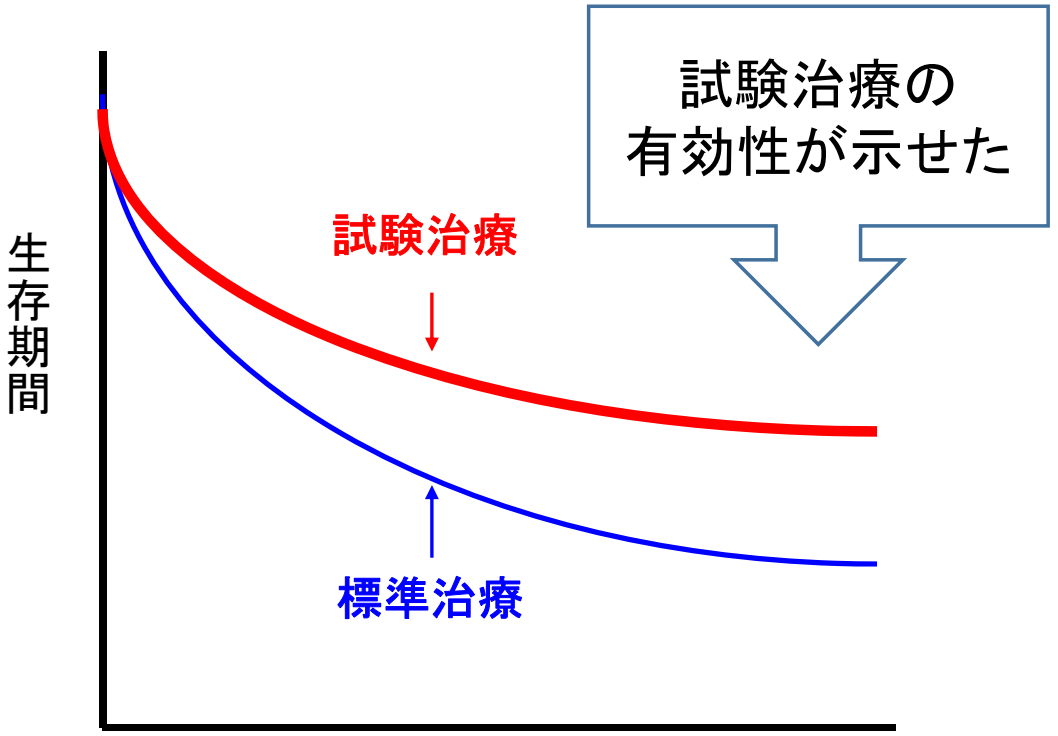



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 選択規準が「厳しい」臨床試験



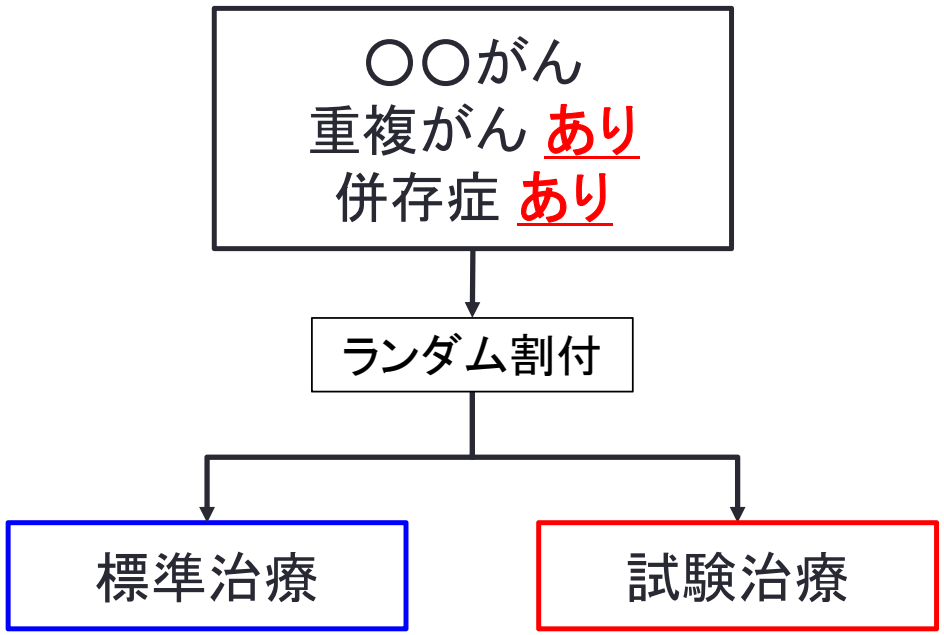



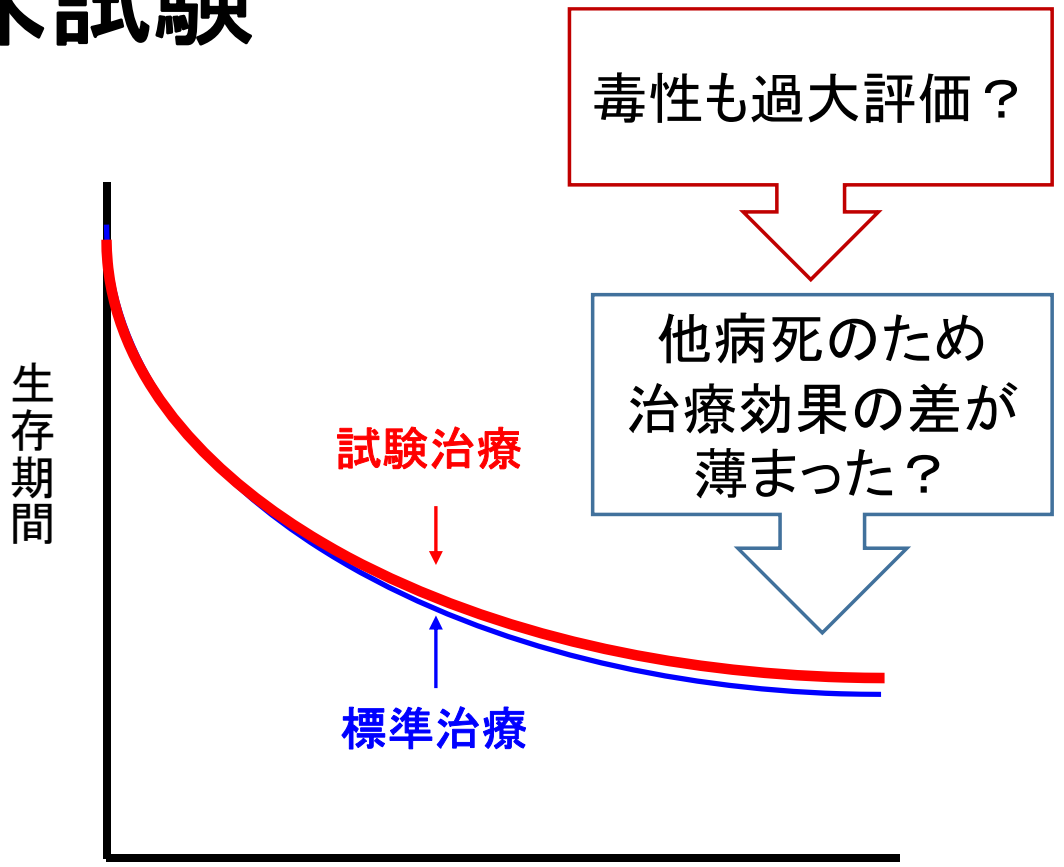

◇理想的なsetting　◇「効果の差」を見逃しにくいが一般化に難あり



営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 選択規準が「緩い」臨床試験




◇日常診療に近いsetting　◇結果の一般化はし易いが、「効果の差」を見逃しやすい



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# それぞれのメリット・デメリット

## 選択規準が「厳しい」臨床試験

＜メリット＞
- 有効性を見逃しにくい
- 毒性を過大評価しにくい

＜デメリット＞
- 理想的なsettingにおける結果なので、試験結果を日常診療に外挿しにくい

「差」を見逃しにくい

## 選択規準が「緩い」臨床試験

＜メリット＞
- 日常診療に近いsettingにおける結果なので、試験結果を日常診療に外挿しやすい

＜デメリット＞
- 有効性を見逃しやすい
- 毒性を過大評価しやすい

一般化しやすい

通常の臨床試験では「一般化」のし易さよりも、**「差」を見逃しにくくする**ことを重視！



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 2. 日常診療に近いsettingで試験を実施する（pragmatic trials）



営利目的でのご利用はご遠慮ください

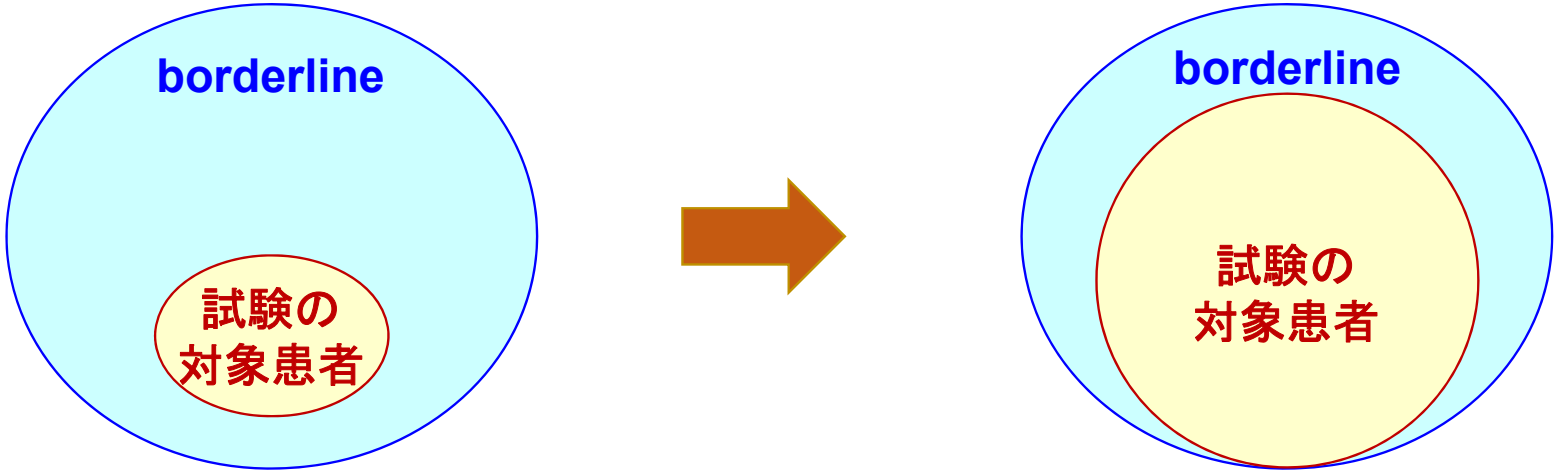
# 患者選択規準を緩めると・・・

＜メリット＞
- 有効性を見逃しにくい
- 毒性を過大評価しにくい

＜デメリット＞
- 理想的なsettingにおける結果なので、試験結果を日常診療に外挿しにくい

＜メリット＞
- 日常診療に近いsettingにおける結果なので、試験結果を日常診療に外挿しやすい

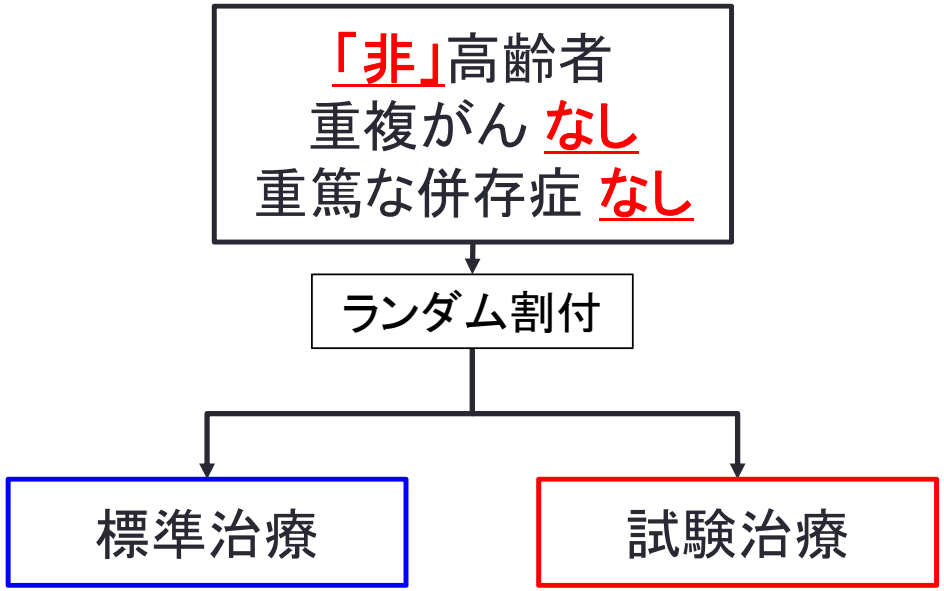
＜デメリット＞
- 有効性を見逃しやすい
- 毒性を過大評価しやすい

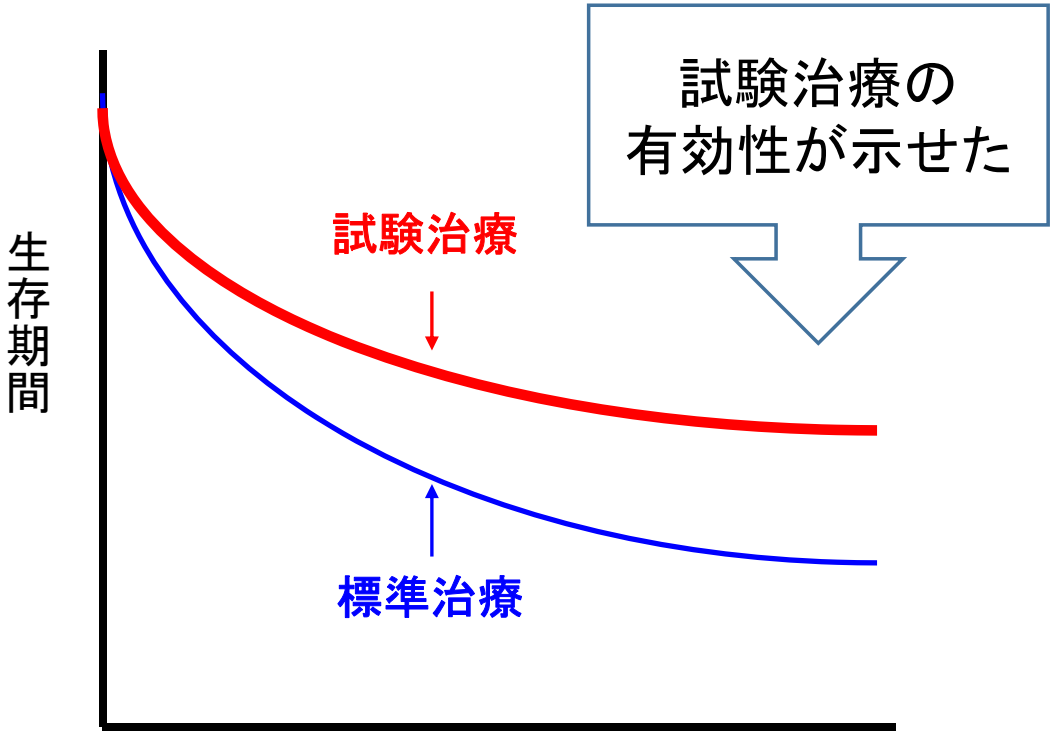





営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 選択規準が「厳しい」臨床試験 -「非」高齢者






営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 選択規準が「緩い」臨床試験 -「非」高齢者

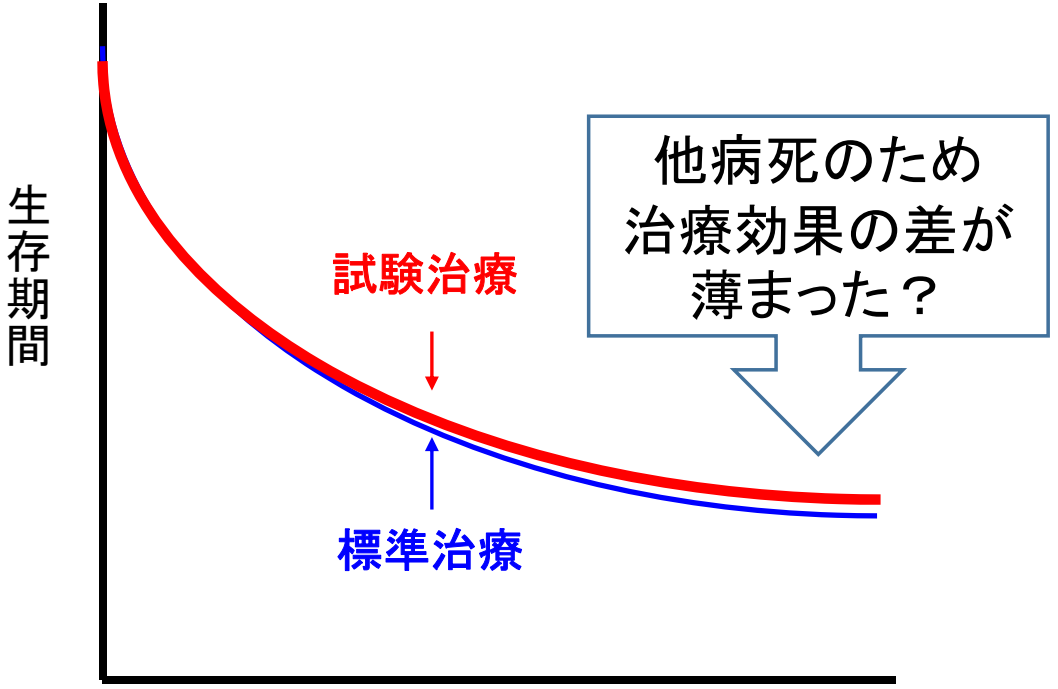
このような集団は全体の一部？

「非」高齢者
重複がん あり
重篤な併存症 あり

ランダム割付

標準治療

試験治療

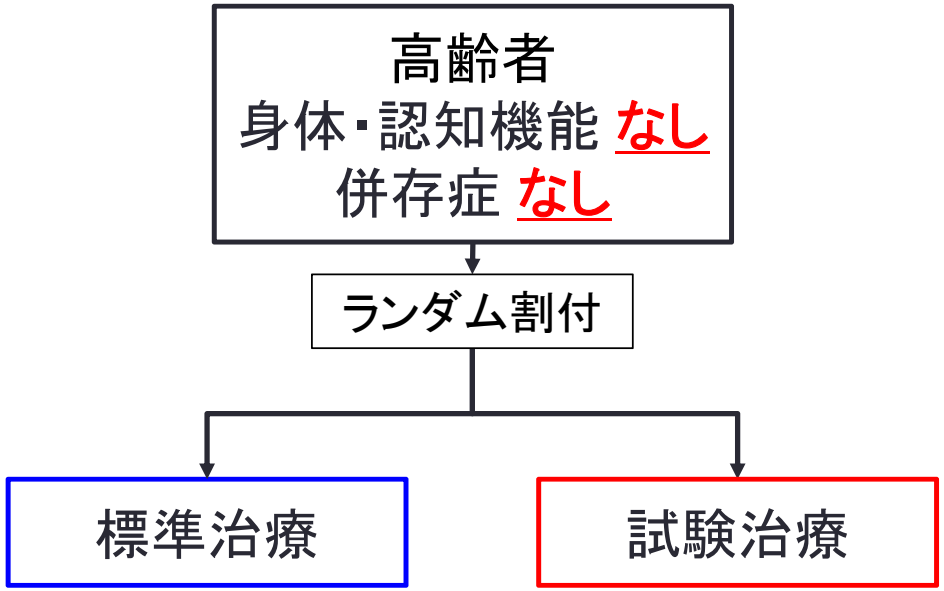


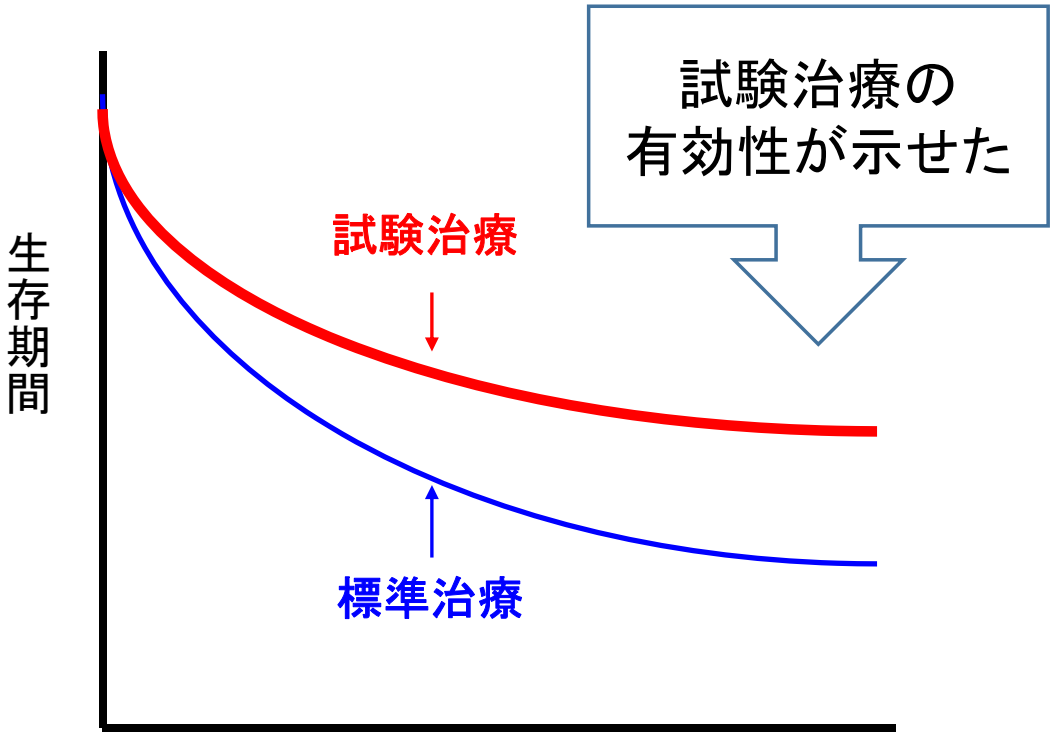



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 選択規準が「厳しい」臨床試験 - 高齢者






営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 選択規準が「緩い」臨床試験 - 高齢者

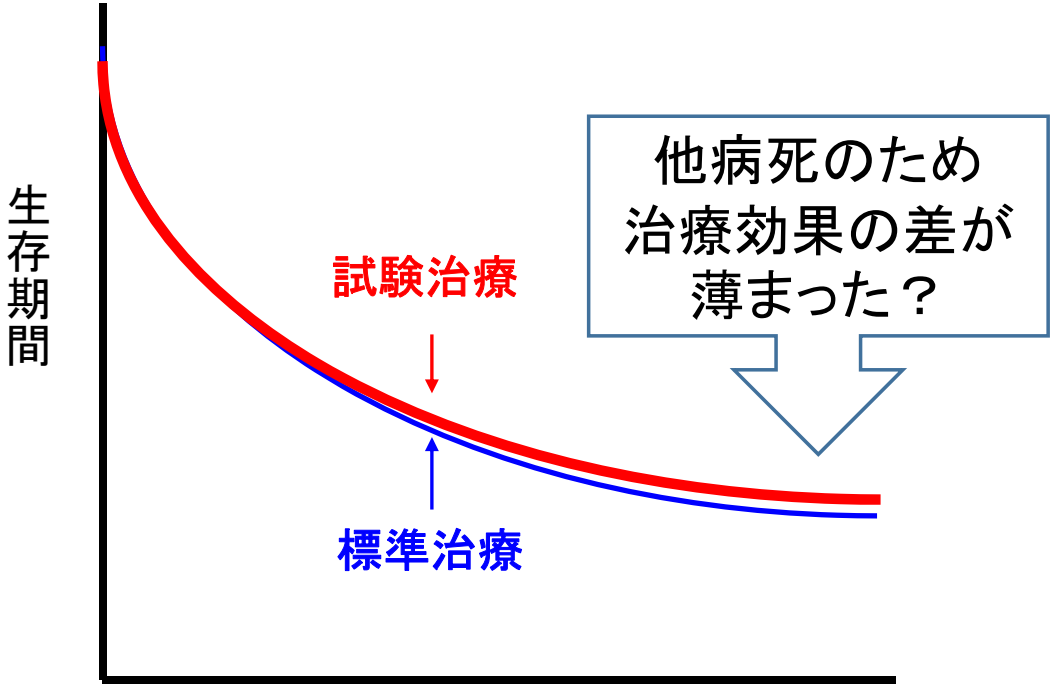
このような集団が大多数？

高齢者
身体・認知機能**低下**
併存症**多数**

ランダム割付

標準治療

試験治療

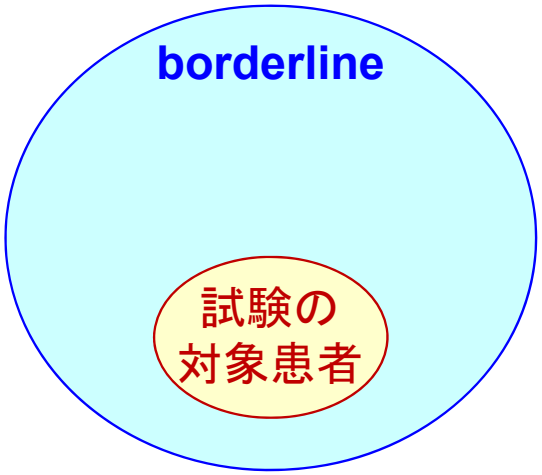


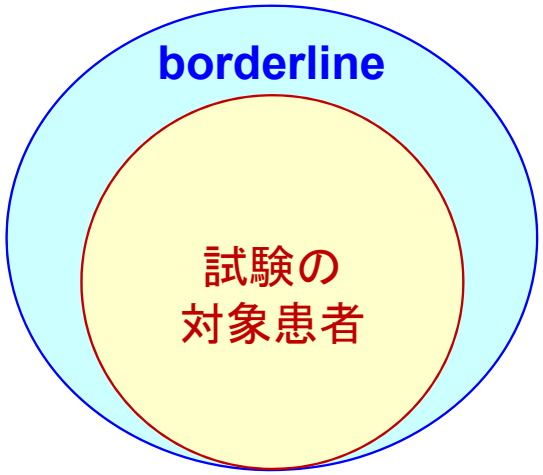



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 有効性（efficacy）vs. 有用性（effectiveness）




➡ 有効性（efficacy）をみる試験

- 「説明的」な臨床試験

（Explanatory clinical trials：ECT）

➡ 有用性（effectiveness）をみる試験

- 「実務的」な臨床試験

（Pragmatic clinical trials：PCT）

「どちらが良い、悪い」ではなく、「考え方」の違い



営利目的でのご利用はご遠慮ください

# UMIN臨床試験登録

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験の性質 | Trial characteristics_1/試験の性質1 | - | ○ | 選択 | - | 定義：仮説の検証を目的とした試験か否か<br>選択肢：検証的、探索的<br>選択肢の定義：<br>（検証的）すでに探索的試験などにより仮説が形成されており、その仮説を検証するために実施する試験<br>（探索的）検証的試験の実施の前に、仮説を形成するために実施する試験<br>ノート：研究グループの判断による分類で結構です。 |
| | Trial characteristics_2/試験の性質2 | - | ○ | 選択 | - | 定義：試験の目的と実施状況に基づく分類<br>選択肢：説明的、実務的<br>選択肢の定義：<br>（説明的）介入法の作用機序などを解明する目的で、実施条件をある程度厳しく設定して実施する試験<br>（実務的）実施条件をゆるく設定し、日常診療に近い状況で介入法を評価するために実施する試験<br>ノート：研究グループの判断による分類で結構です。 |

Explanatory clinical trials

Pragmatic clinical trials

http://www.umin.ac.jp/ctr/UMIN-CTR_Yougo.htm#s03



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

REVIEW ARTICLE

THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D., and Janet Woodcock, M.D., *Editors*

# Pragmatic Trials

Ian Ford, Ph.D., and John Norrie, M.Sc.

N Engl J Med. 2016 Aug 4;375(5):454-63.

JAMA Guide to Statistics and Methods

# Pragmatic Trials
## Practical Answers to "Real World" Questions

Harold C. Sox, MD; Roger J. Lewis, MD, PhD

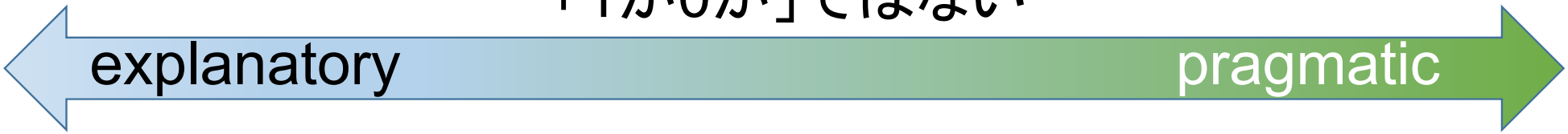
JAMA. 2016 Sep 20;316(11):1205-1206.



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 「1か0か」ではない




| 有効性（efficacy）<br>治療自体が効果的か？ | 目的 | 有用性（effectiveness）<br>日常診療で使えるか？ |
|---|---|---|
| 選択された患者 | 対象 | 多種多様な患者 |
| 厳密に規定された介入 | 介入 | 日常診療と同様 |
| 規定されたスケジュール | データ収集法 | 日常診療と同じタイミング |
| 治療効果を評価するもの | アウトカム | 患者にとって有用なもの |

N Engl J Med. 2016 Aug 4;375(5):454-63.を改変



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 「選択規準」がpragmaticな試験：ATLAS trial

＜目的＞

エストロゲン受容体陽性乳がんにおいて、タモキシフェンの補助療法を5年間から10年間に延長することが有用かを評価

＜患者選択規準＞

- 乳がんの術後タモキシフェンを5年以上飲んでいる
- さらに飲み続けるかどうか、担当医and/or患者が迷っている

Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):805-16.



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

| 有効性（efficacy）<br>治療自体が効果的か？ | 目的 | 有用性（effectiveness）<br>日常診療で使えるか？ |
|---|---|---|
| 選択された患者 | 対象 | 多種多様な患者 |
| 厳密に規定された介入 | 介入 | 日常診療と同様 |
| 規定されたスケジュール | データ収集法 | 日常診療と同じタイミング |
| 治療効果を評価するもの | アウトカム | 患者にとって有用なもの |



営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 「介入」がpragmaticな試験：MIFREEE

＜目的＞

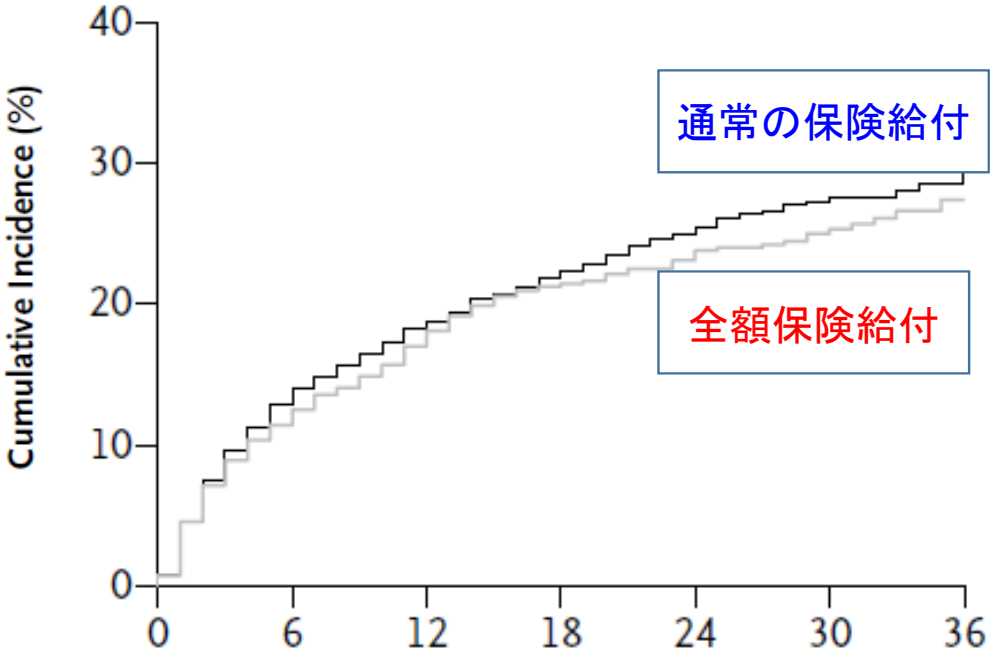
β 遮断薬、ACE-I、ARBの自己負担をなくすことにより、心筋梗塞後に処方された薬剤の服薬遵守と転帰が向上するか？

＜ Primary endpoint ＞

初回の主要血管イベントまたは血行再建

＜介入＞

通常の保険給付と全額保険給付を
ランダム割付
医師の判断で上記薬剤を処方する




N Engl J Med. 2011 Dec 1;365(22):2088-97.



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

| 有効性（efficacy）<br>治療自体が効果的か？ | 目的 | 有用性（effectiveness）<br>日常診療で使えるか？ |
|---|---|---|
| 選択された患者 | 対象 | 多種多様な患者 |
| 厳密に規定された介入 | 介入 | 日常診療と同様 |
| 規定されたスケジュール | データ収集法 | 日常診療と同じタイミング |
| 治療効果を評価するもの | アウトカム | 患者にとって有用なもの |



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 「データ収集」がpragmaticな試験：TASTE trial

＜目的＞

ST上昇型心筋梗塞においてPCI（percutaneous coronary intervention）単独と比較して「PCI+血栓吸引」が有用かを評価

＜Primary endpoint＞

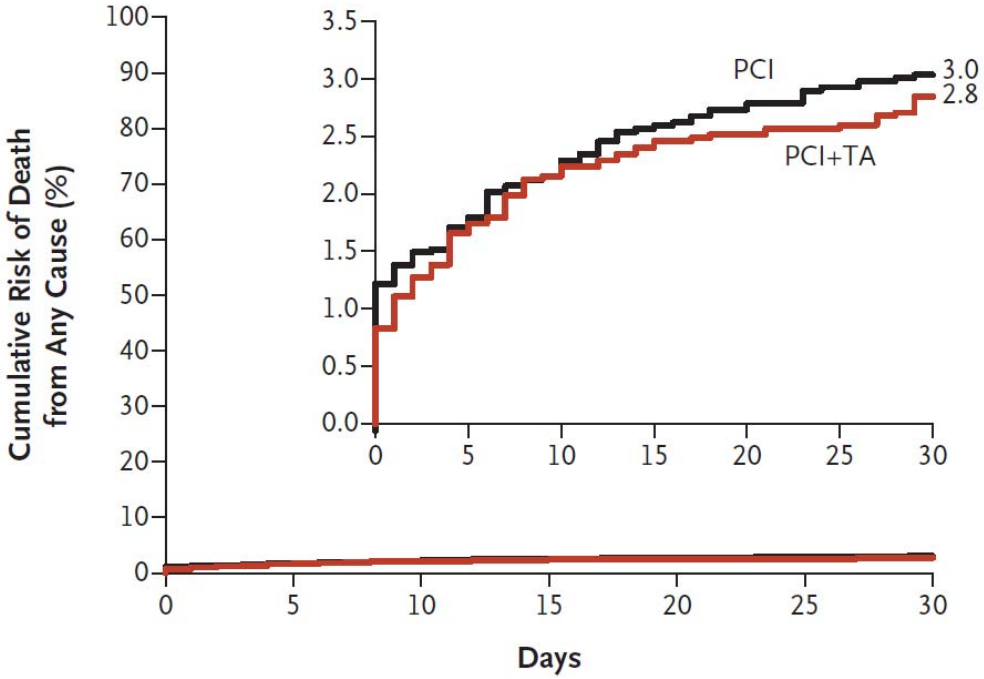
**30**日後の全死亡

PCI群：3.0%

PCI+血栓吸引群:2.8%

HR, 0.94;

95% CI, 0.72 to 1.22; P = 0.63






営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# TASTE trialの特徴

- 適格規準を満たす患者をregistryで同定
  - Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry（SCAAR）を使用
- Registryにランダム割付システムを組み込んだ
  - 試験対象となりうる患者に広く接触
- 「National Discharge Registry」、「National population registry」と連結
  - 患者はフォローアップのために来院する必要がない
- 迅速かつ低コスト
  - 通常の試験の2%の費用

N Engl J Med. 2013 Oct 24;369(17):1587-97



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

| 有効性（efficacy）<br>治療自体が効果的か？ | 目的 | 有用性（effectiveness）<br>日常診療で使えるか？ |
|---|---|---|
| 選択された患者 | 対象 | 多種多様な患者 |
| 厳密に規定された介入 | 介入 | 日常診療と同様 |
| 規定されたスケジュール | データ収集法 | 日常診療と同じタイミング |
| 治療効果を評価するもの | アウトカム | 患者にとって有用なもの |



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# 「アウトカム」がpragmaticな試験： JCOG試験

多くのJCOG試験では、

**患者さんのベネフィット（例：全生存期間）**

をprimary endpointにしている

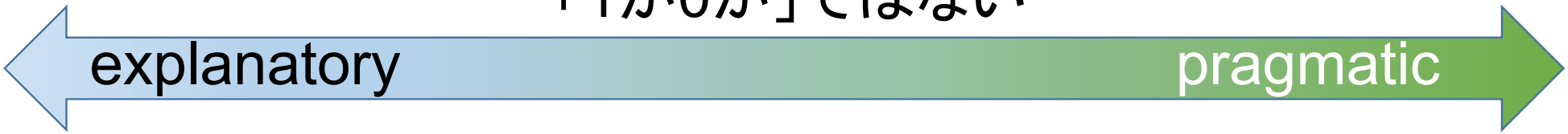
**治療効果（例：奏効割合、治療成功期間）**

をprimary endpointにしている
第III相試験は少ない



営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 「1か0か」ではない




| 有効性（efficacy）<br>治療自体が効果的か？ | 目的 | 有用性（effectiveness）<br>日常診療で使えるか？ |
|---|---|---|
| 選択された患者 | 対象 | 多種多様な患者 |
| 厳密に規定された介入 | 介入 | 日常診療と同様 |
| 規定されたスケジュール | データ収集法 | 日常診療と同じタイミング |
| 治療効果を評価するもの | アウトカム | 患者にとって有用なもの |



営利目的でのご利用はご遠慮ください

# PCTに対する意見-1 （賛成派）

- 通常の臨床試験は**コスト**と**時間**がかかる割に一般化できない
- 電子カルテなどを使ってエビデンスを作れば、安いし速い
- 「差」を見逃しやすくなるが、それにも増してこれらのメリットがある

これはパラダイムシフトだ！



営利目的でのご利用はご遠慮ください

# PCTに対する意見-2 （反対派）

- 臨床試験では、「差」を見逃しにくい方法をとるべき
  - 状況により、Pragmaticな要素を含めるのは許容

- PCTは早期臨床試験にはなじまない
  - ある程度、効果が予測できる治療を確認しにいく試験では有用かもしれない

妥協せざるを得ない場合のみPCTを考慮すべきだ！



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# PCTに対する意見-3 （バランス派）

- あるべき「差」を見逃さないことと一般化可能性はともに重要
- 「ECTまたはPCT」のどちらかではなく、
  両者は様々なバランスで共存し得るもの
- 「差」を見逃さないようにしつつ、一般化可能性を図るべき

状況に応じて使い分けるものだ！



営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 3. 患者選択規準は緩めずに試験結果の一般化を探る



営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 選択規準は緩めずに結果の一般化を探る

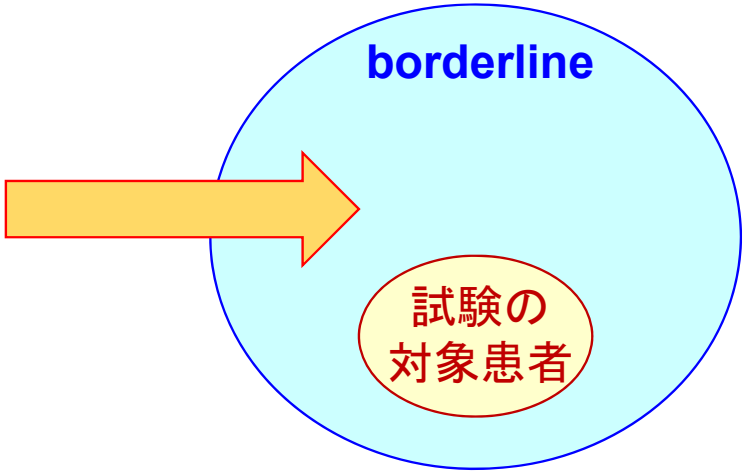
通常の臨床試験で対象「外」になる集団に対して治療開発を行う

① 推測する

② 観察研究を実施する

③ 単群試験を実施する

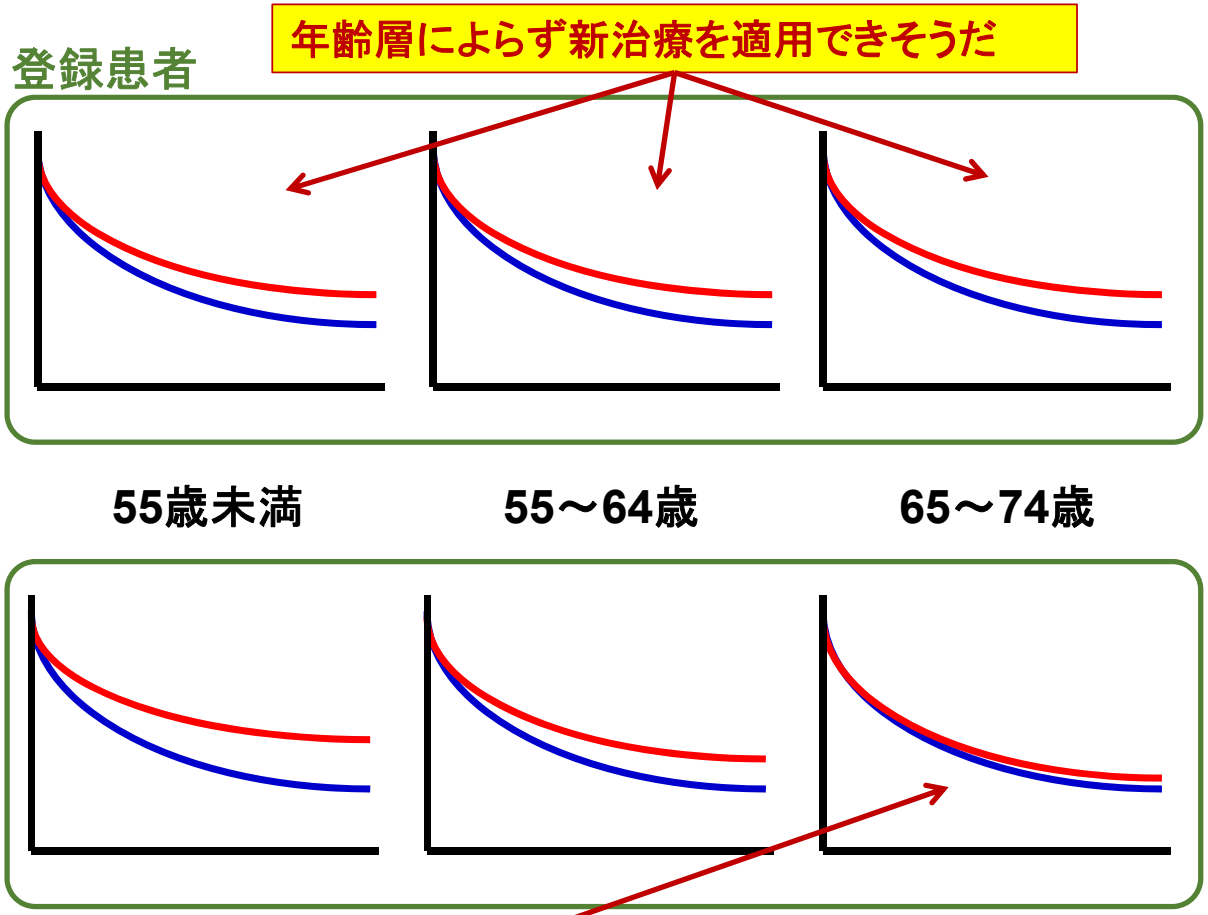
④ RCTを実施する






営利目的でのご利用はご遠慮ください

# ① 推測する（既に実施した臨床試験のデータなどを含め、総合的に判断）



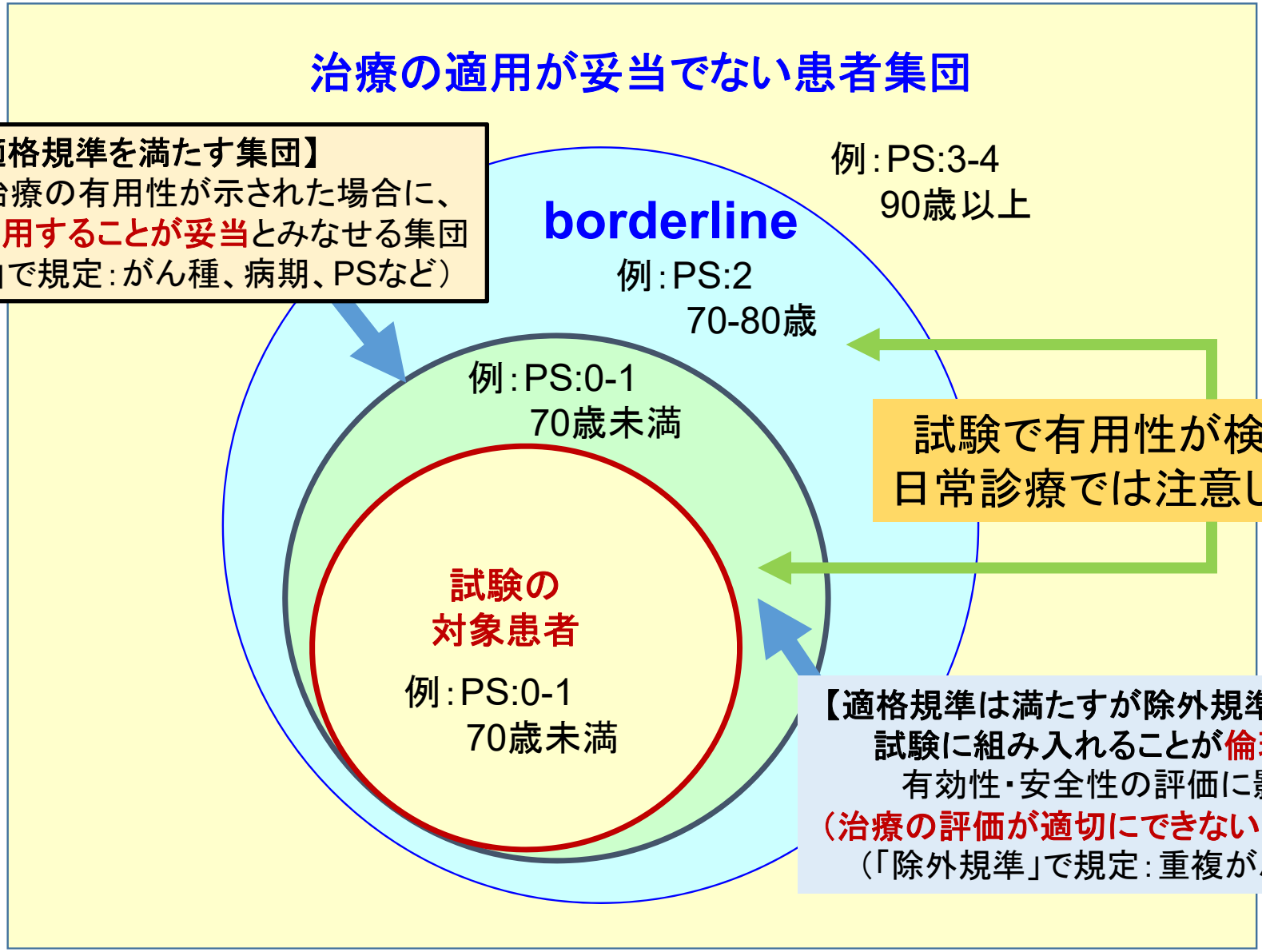

対象集団に対する
エビデンスしか得られない
・・・わけではない！

75歳以上でも
元気な患者さんには
新治療の方がよさそうだ

75歳以上の人には
新治療じゃない方が
よさそうだ



営利目的でのご利用はご遠慮ください






営利目的でのご利用はご遠慮ください

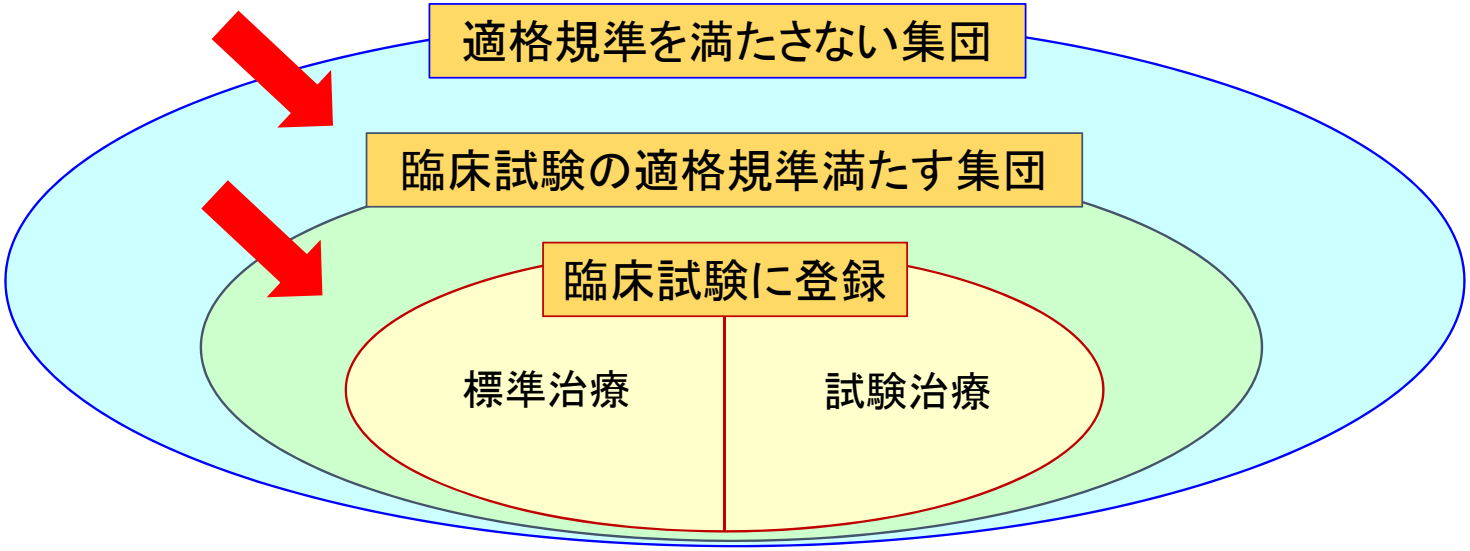
ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# ② 対象外の患者に観察研究を実施

＜CSPOR LC-03＞

臨床試験に<u>登録されなかった集団</u>に対する観察研究

- 臨床試験と<u>実施時期が同じ</u>






営利目的でのご利用はご遠慮ください

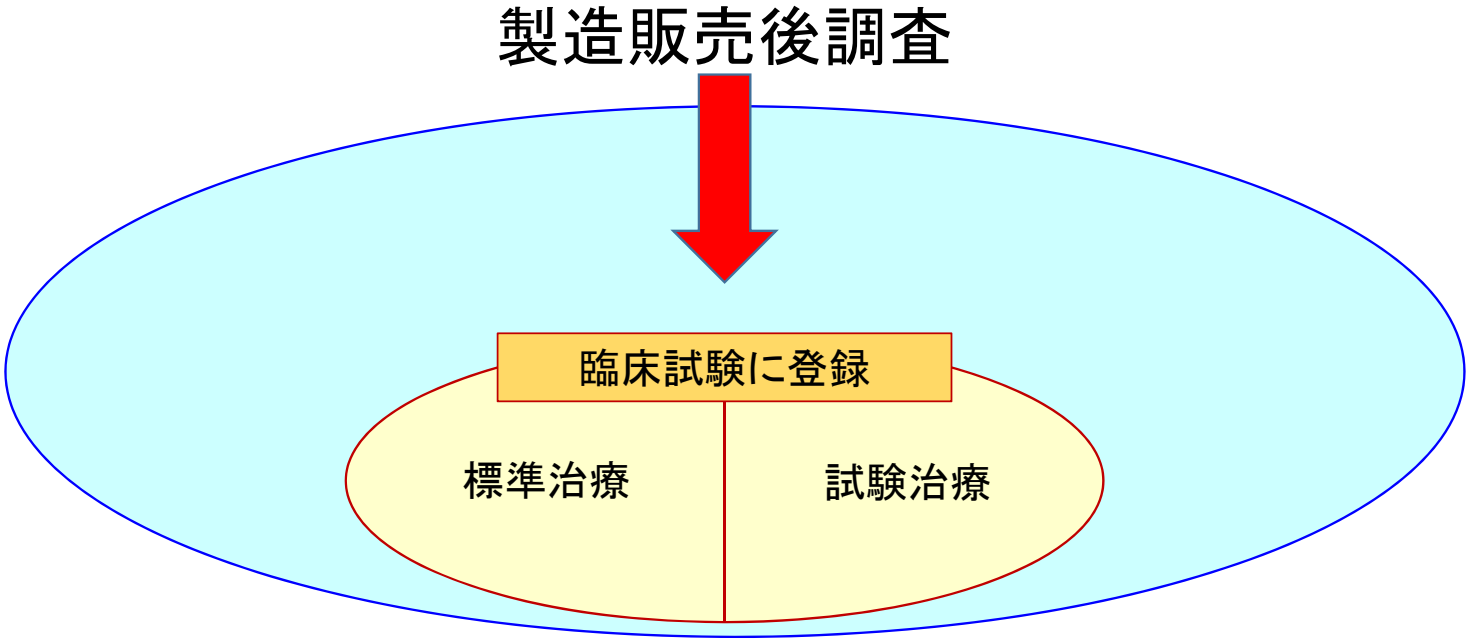
ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# ② 対象外の患者に観察研究を実施

＜製造販売後調査＞

臨床試験に登録されなかった集団に対する観察研究

- 臨床試験と実施時期が異なる





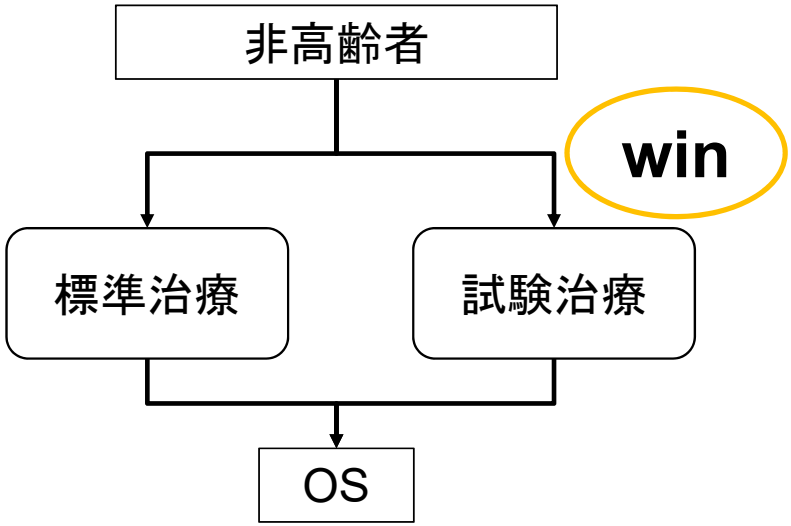

営利目的でのご利用はご遠慮ください

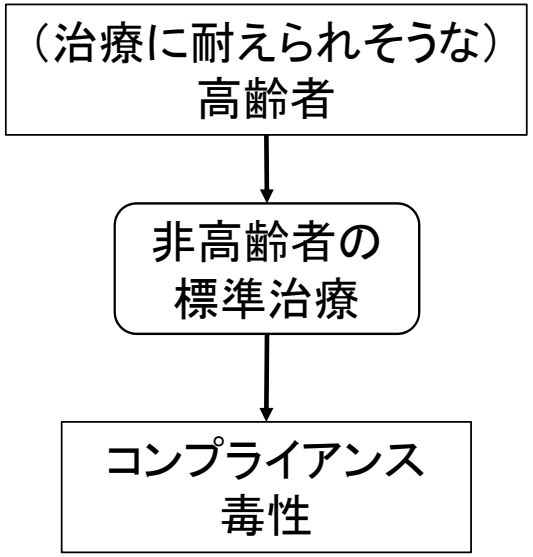
# ③ 対象外の患者に対して単群試験を実施

**前向き単群試験で、非高齢者の標準治療を実施**

- コンプライアンス、毒性が大きく劣っていないことを確認
  （≒ブリッジング試験）

If…



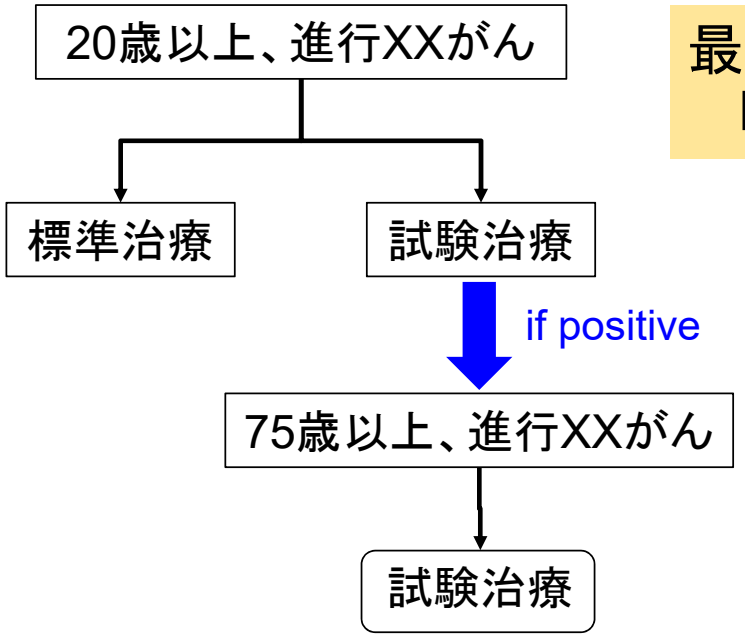





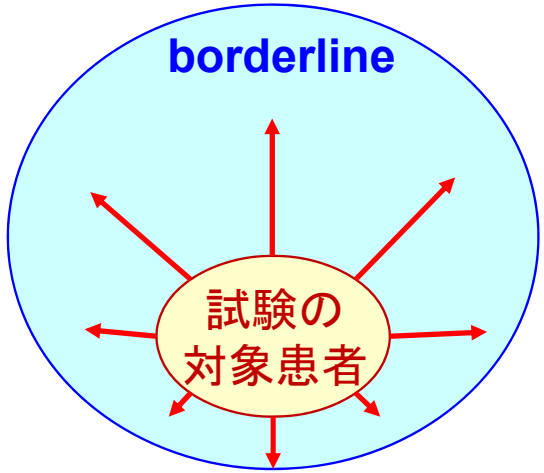

営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# ③ 対象外の患者に対して単群試験を実施




最初は「差」の検出を重視して
「非」高齢者でRCTを実施




試験治療が有用であれば、
高齢者での毒性、コンプライアンスを
見るために引き続き単群試験を実施

※ 米国では市販後臨床試験として企業に高齢者コホート
のデータ収集が義務づけられることも

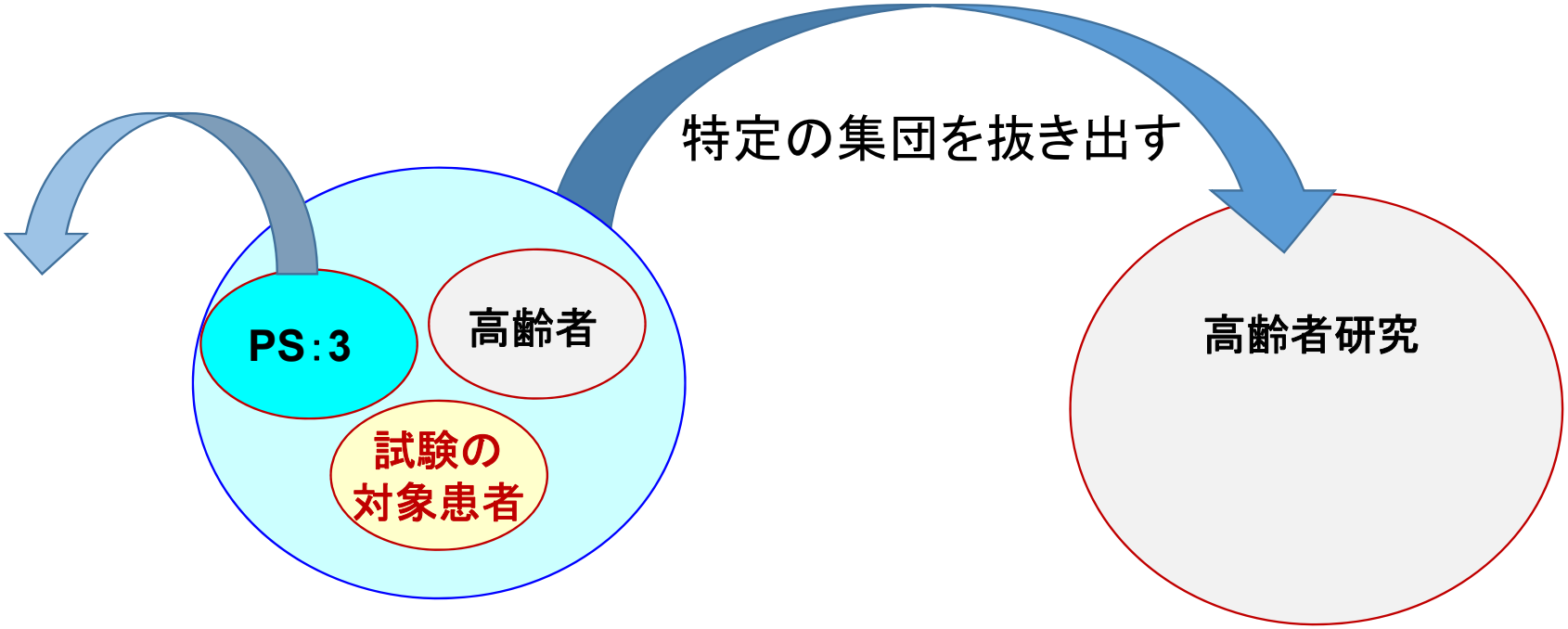
(Hurria et al., U13 conference recommendation, JCO 2014)



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# ④　対象外の患者に対してRCTを実施



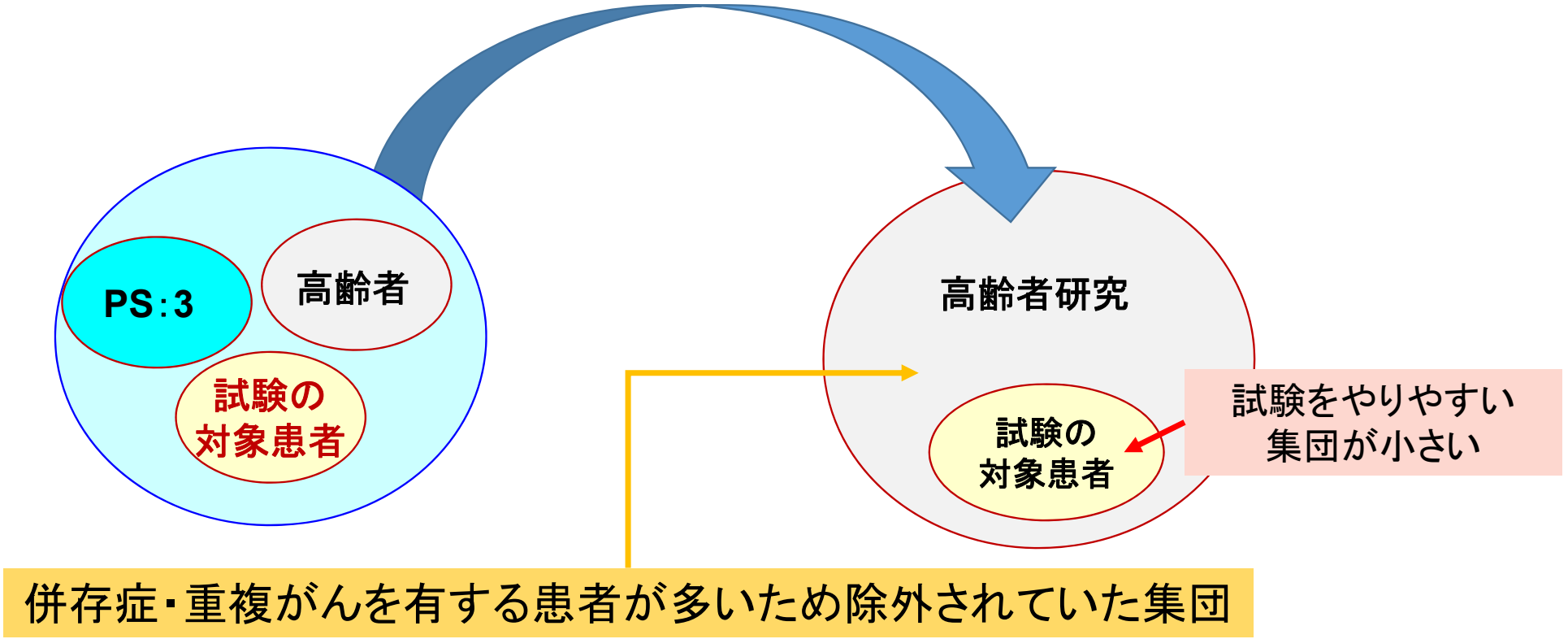

理論的には、すべての集団のエビデンスが作れる



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

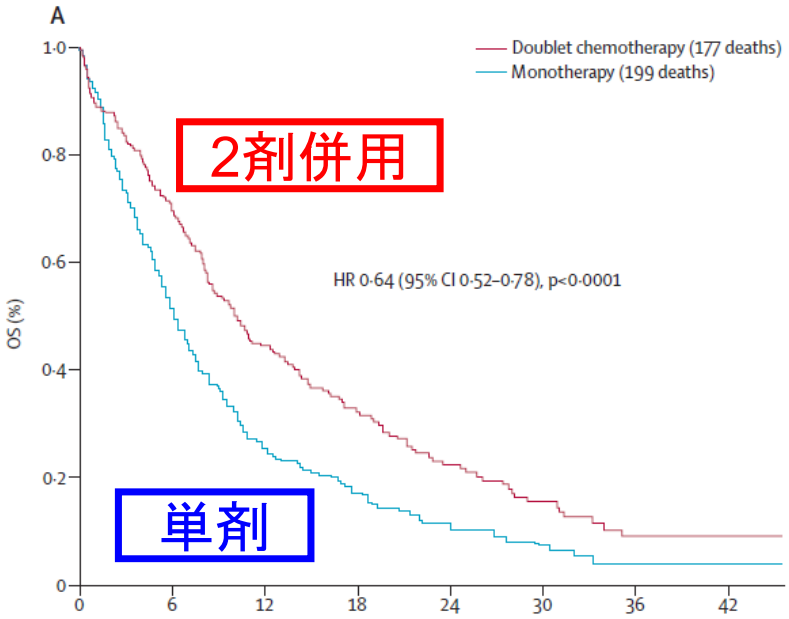
# ④　対象外の患者に対してRCTを実施






営利目的でのご利用はご遠慮ください

# Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial




| | | | |
|---|---|---|---|
| MMSE score | | | |
| ≤23 | 67 (15·2%) | 32 (14·6%) | 35 (15·8%) |
| >23 | 374 (84·8%) | 187 (85·4%) | 187 (84·2%) |
| Missing data | 10 (2·2%) | 7 (3·1%) | 3 (1·3%) |
| ADL score | | | |
| <6 | 88 (20·1%) | 42 (19·4%) | 46 (20·7%) |
| 6 | 350 (79·9%) | 174 (80·6%) | 176 (79·3%) |
| Missing data | 13 (2·9%) | 10 (4·4%) | 3 (1·3%) |
| CCI | | | |
| ≤2 | 341 (75·6%) | 173 (76·5%) | 168 (74·7%) |
| >2 | 110 (24·4%) | 53 (23·5%) | 57 (25·3%) |
| BMI (kg/m²) | | | |
| ≤20 | 52 (11·5%) | 36 (15·9%) | 16 (7·11%) |
| >20–≤26 | 249 (55·2%) | 122 (54%) | 127 (56·4%) |
| >26–≤30 | 99 (22%) | 43 (19%) | 56 (24·9%) |
| >30 | 51 (11·3%) | 25 (11·1%) | 26 (11·6%) |
| Weight loss before randomisation (%) | | | |
| ≤5 | 203 (45·7%) | 85 (38·6%) | 118 (52·7%) |
| >5 | 241 (54·3%) | 135 (61·4%) | 106 (47·3%) |
| Missing data | 7 (1·6%) | 6 (2·7%) | 1 (0·4%) |

← ほぼ認知機能正常

← ほぼ身体機能正常

← ほぼ合併症なし

Lancet 2011;378: 1079–1088.

超エリート高齢者しか登録していないので日常診療では使えない・・

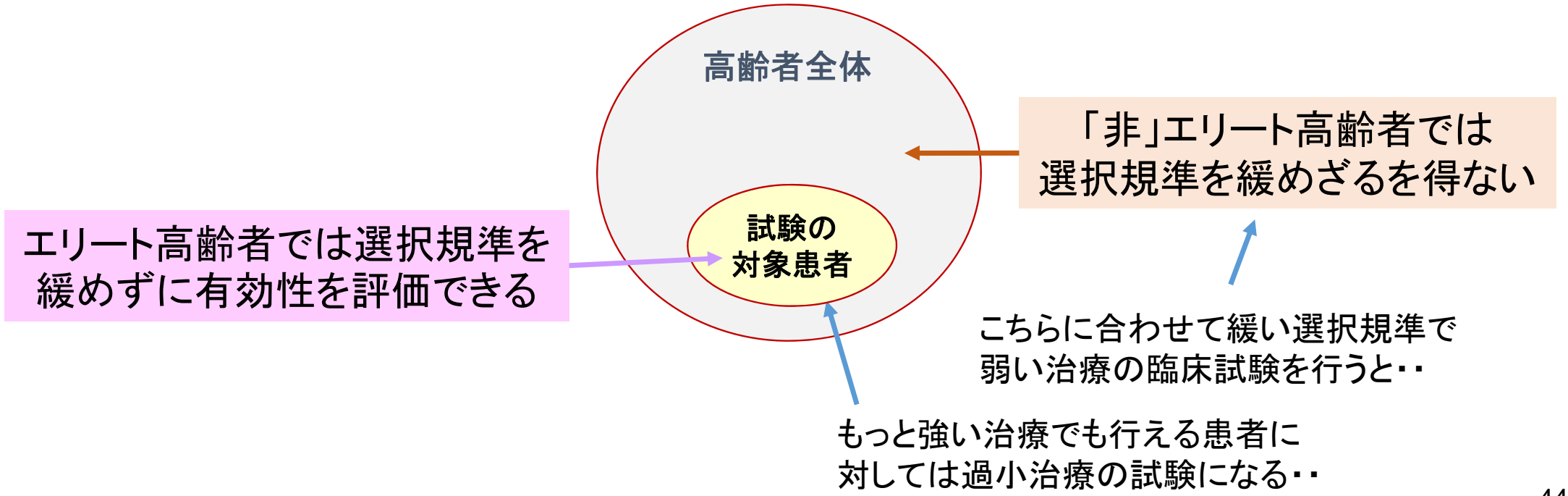


営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# ④　対象外の患者に対してRCTを実施

高齢者研究では･･･






営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

# まとめ



営利目的でのご利用はご遠慮ください

# まとめ

- 通常の臨床試験では「一般化」のしやすさよりも、あるべき「差」を見逃さないことを重視している
- 状況によってはpragmatic clinical trialの性格が強い臨床試験を検討する
- 臨床研究の設定を緩めずに一般化可能性を探ることもあり得る

営利目的でのご利用はご遠慮ください

# Conclusions

一般化可能性を高めるには様々なチャレンジが必要

営利目的でのご利用はご遠慮ください

# ご清聴ありがとうございました



営利目的でのご利用はご遠慮ください